



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 191 601** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 61 K 39/395, A 61 P 15/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001110346/14, 18.04.2001

(24) Дата начала действия патента: 18.04.2001

(46) Дата публикации: 27.10.2002

(56) Ссылки: RU 2016578 C1, 30.07.1994. RU 2146940 C1, 27.03.2000. Энциклопедия лекарств 2001. - М., 2000, с.788-789.

(98) Адрес для переписки:
103009, Москва, Средний Кисловский пер.,
7/10, кв.26, А.С.Попову

(71) Заявитель:
Эпштейн Олег Ильич

(72) Изобретатель: Эпштейн О.И.

(73) Патентообладатель:
Эпштейн Олег Ильич,
Гольдберг Евгений Данилович,
Дыгай Александр Михайлович

(54) ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЭРЕКТИЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и может быть использовано для лечения нарушений эрекции различного происхождения и вегетативных расстройств климактерического периода. Сущностью изобретения является лекарственное средство на основе антител, содержащее активированную формулу сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота, полученную путем многократного последовательного разведения

и внешнего воздействия преимущественно по гомеопатической технологии, а также способ лечения эректильных дисфункций с использованием активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO-синтетазы в смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений. Техническим результатом является создание эффективного фармакологического препарата и способа лечения эректильных дисфункций различного происхождения. 2 с. и 2 з. п. ф-лы.

RU 2 191 601 C1

RU 2 191 601 C1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 191 601** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 39/395, A 61 P 15/10**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2001110346/14, 18.04.2001

(24) Effective date for property rights: 18.04.2001

(46) Date of publication: 27.10.2002

(98) Mail address:
103009, Moskva, Srednij Kislovskij per.,
7/10, kv.26, A.S.Popovu

(71) Applicant:
Ehpshtejn Oleg Il'ich

(72) Inventor: Ehpshtejn O.I.

(73) Proprietor:
Ehpshtejn Oleg Il'ich,
Gol'dberg Evgenij Danilovich,
Dygaj Aleksandr Mikhajlovich

(54) **MEDICINAL PREPARATION AND METHOD FOR TREATING ERECTILE DYSFUNCTIONS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method deals with treating erectile DYSFUNCTIONS of different genesis and disorders of climacteric period. Medicinal preparation is based upon antibodies and contains activated formula of superlow doses of monoclonal, polyclonal or natural antibodies to endothelial nitrogen oxide synthetase obtained due to multiple successive dilution

and external impact, predominantly by homeopathic technology. It is, also, suggested the method to treat erectile dysfunction by using activated forms of superlow doses of antibodies to endothelial NO-synthetase in the mixture of different, predominantly hundredth homeopathic dilutions. EFFECT: higher efficiency of therapy. 4 cl

RU 2 191 601 C 1

RU 2 191 601 C 1

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для лечения нарушений эрекции различного происхождения и вегетативных расстройств климактерического периода.

Из уровня техники известно использование антител для лечения патологических синдромов (SU 1131508 A, A 61 K 39/00, 1984; SU 1730144 A1, C 12 N 7/00, 1992).

Известен способ лечения нарушений эрекции путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции (см. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 2001. М., 2000, с. 788-789). При этом происходит усиление расслабляющего эффекта оксида азота (NO) на гладкие мышцы кавернозного тела и усиление кровотока в половом члене за счет введения прямого ингибитора цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Однако продолжительность эффекта при этом ограничена 3-5 часами, а применение используемого в процессе лечения средства (силденафил цитрата) противопоказано лицам, получающим донаторы окиси азота или нитраты в любых формах.

Изобретение направлено на создание эффективного средства и способа лечения эректильных дисфункций различного происхождения и вегетативных расстройств климактерического периода.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что лекарственное средство содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO-синтетазе), приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител используют цельную молекулу или полипептидные фрагменты фермента эндотелиальной NO-синтетазы.

Кроме того, в способе лечения эректильных дисфункций и вегетативных расстройств климактерического периода путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции используют активированные формы сверхмалых доз антител к целевой молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений указанных антител.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый фармакологический препарат, который модифицирует активность фермента NO-синтетазы, в результате чего повышается синтез оксида азота в кавернозном теле при сексуальной стимуляции, и усиливается кровоток в половом члене.

При этом в отличие от физиологических (терапевтических) доз антител

активированные формы сверхмалых доз антител к NO-синтетазе не связывают (инактивируют) фермент, но модифицируют его эффекты. Новый препарат оказывает эффект, синергичный с эффектом NO-синтетазы. Наличие терапевтического эффекта у сверхмалых доз антител, активированных по гомеопатической технологии, а тем более его однонаправленность с действием исходного фермента не следует из известного уровня знаний и выявлена автором.

Лекарственный препарат готовят преимущественно следующим образом.

Методом твердофазного пептидного синтеза получают синтетический полипептид, соответствующий фрагменту эндотелиальной NO-синтетазы (III типа) (1185-1205), со следующей аминокислотной последовательностью:

Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys Gly
Leu Gln Pro Thr Pro Met Thr Leu Val Phe.

Glu Arg Leu His Asp Ile Glu Ser Lys Gly
Leu Gln Pro Thr Pro Met Thr Leu Val Phe.

(Marsden P. A., Schappert K.T., Chen H.S., Flowers M., Sundell C.L., RA Wilcox J.N., Lamas S., Michel T. "Molecular cloning and characterization of human endothelial nitric oxide synthase." FEBS Lett. 307:287-293, 1992).

Полученный пептид, конъюгированный с метилированным бычьим сывороточным альбумином в качестве носителя, используют в качестве иммуногена при иммунизации кроликов. Моноспецифическую сыворотку к NO-синтетазе получают иммунизацией кроликов указанным иммуногеном по известной схеме (Вязов О.Л. Лабораторные методы исследования в неинфекционной иммунологии. М., Медицина, 1968 - 356 С.). Забор крови проводят из краевой ушной вены в стерильные пробирки. После ретракции сгустка сыворотку отделяют центрифугированием, прогревают 10 мин при 56°C для дезактивации комплемента.

Выделенные антитела к эндотелиальной NO-синтетазе последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с. 12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно в принятых в

гомеопатической практике лекарственных форм и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

Пример 1.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO-синтетазе на половое поведение половозрелых крыс-самцов, находящихся в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции, крысам-самцам возраста 16 мес массой 600-700 г с установленной степенью угнетения половой функции вводили перорально потенцированные антитела к NO-синтетазе в смеси гомеопатических разведений C12 + C30 + C200 в течение 5 дней по 1,5 мл на животное. После этого производили ссаживание самцов с самками (возраст 4 мес, масса 300 г), находящимися в стадии эструс полового цикла. В течение 15 мин регистрировали копулятивную активность на основании следующих параметров для каждого самца: латентный период садки (время между первым предъявлением самки и первой садкой), количество ухаживаний (обнюхиваний, облизываний), общее количество садок, количество спариваний.

Установлено, что после 5 введений препарата достоверно увеличилось количество ухаживаний (в 2 раза) по сравнению с исходными показателями у всех животных; у 55,5% животных (с исходной средней и выраженной половой активностью) достоверно увеличились показатели половой активности, что в целом свидетельствует о стимулирующем влиянии на половую активность крыс-самцов, находящихся в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции.

Пример 2.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO-синтетазе на половое поведение половозрелых крыс-самцов, находящихся в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции, крысам-самцам возраста 4 мес массой 400-450 г вводили перорально потенцированные поликлональные антитела к NO-синтетазе в смеси гомеопатических разведений C12 + C30 + C200 в течение 5 дней по 1,5 мл на животное. После этого производили ссаживание самцов с самками (возраст 4 мес, масса 300 г), находящимися в стадии эструс полового цикла. В течение 15 мин регистрировали копулятивную активность на основании следующих параметров для каждого самца: латентный период садки (время между первым предъявлением самки и первой садкой), количество ухаживаний (обнюхиваний, облизываний), общее количество садок, количество спариваний.

Установлено, что после 5 введений препарата у животных опытной группы достоверно снизился латентный период садки, число ухаживаний; в то же время наблюдалось увеличение общего количества садок (в 2 раза) и количества спариваний (в 3 раза) по сравнению с показателями, полученными у этих же животных до введения

препарата. Таким образом, введение препарата вызвало у крыс-самцов, находящихся в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции, улучшение копулятивной активности, выражающейся в потребности у животных в повторных коитусах. Снижение количества ухаживаний при этом обусловлено более высокой копулятивной активностью.

Пример 3.

Пациент С., 51 года, обратился к урологу с жалобами на снижение либидо, нарушение эрекции, снижение удовлетворения от полового акта. Указанные симптомы нарастали в течение последних 2 лет. В последние 3 года также отмечает периодическую подавленность, плаксивость, нарушения памяти и сна, снижение работоспособности, приступы сердцебиения, колебания артериального давления. Объективно: выявлено умеренное увеличение предстательной железы. Диагноз: эректильная дисфункция на фоне инволюционных гормональных изменений. Назначено: смесь гомеопатических разведений моноклональных антител к фрагменту человеческой эндотелиальной NO-синтетазы C12, C30, C200 по 1 таблетке 1 раз в 3 дня. Через 2 недели после начала лечения пациент отметил улучшение эрекции и повышение либидо на фоне улучшения общего состояния: повысился общий тонус, улучшился сон. Рекомендован прием препарата 1-2 раза в неделю. При повторной явке через 2 мес после начала лечения прежних жалоб не предъявляет, отмечает восстановление либидо, эрекции и удовлетворения от полового акта.

Пример 4.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO-синтетазе на половое поведение половозрелых крыс-самцов, находящихся в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции, крысам-самцам возраста 16 мес массой 600-700 г с установленной степенью угнетения половой функции вводили перорально потенцированные антитела к целевой молекуле эндотелиально NO-синтетазы (синтазы) в гомеопатическом разведении C200 в течение 5 дней по 1,5 мл на животное. При этом целевую молекулу фермента выделяли из эндотелия аорты быка методом, описанным в статье Bredt, D. S. & Snyder, S.H. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990), 87:682-685.

После этого производили ссаживание самцов с самками (возраст 4 мес, масса 300 г), находящимися в стадии эструс полового цикла. В течение 15 мин регистрировали копулятивную активность на основании следующих параметров для каждого самца: латентный период садки (время между первым предъявлением самки и первой садкой), количество ухаживаний (обнюхиваний, облизываний), общее количество садок, количество спариваний.

Установлено, что после 5 введений препарата достоверно увеличилось количество ухаживаний (в 2 раза) по сравнению с исходными показателями у всех животных; у 55,5% животных (с исходной средней и выраженной половой активностью)

достоверно увеличились показатели половой активности, что в целом свидетельствует о стимулирующем влиянии на половую активность крыс-самцов, находящихся в условиях физиологического угнетения репродуктивной функции.

Пример 5.

При изучении влияния активированных форм сверхмалых доз антител к эндотелиальной NO-синтетазе на половое поведение половозрелых крыс-самцов, находящихся в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции, крысам-самцам возраста 4 мес массой 400-450 г вводили перорально потенцированные естественные антитела к NO-синтетазе в смеси гомеопатических разведений C12+C3O+C200 в течение 5 дней по 1,5 мл на животное. Естественные антитела были выделены из пула сывороток больных гипертонической болезнью. При выделении использован метод аффинной хроматографии (иммуносорбции) на колонках с сорбированными на твердую фазу (сефадекс) синтетическими фрагментами эндотелиальной NO-синтазы (по методу, описанному, например, в кн. Иммунологические методы. Под ред. Г.Фримеля. М., Медицина, 1987, с.427-432).

После этого производили осаживание самцов с самками (возраст 4 мес, масса 300 г), находящимися в стадии эструс полового цикла. В течение 15 мин регистрировали копулятивную активность на основании следующих параметров для каждого самца: латентный период садки (время между первым предъявлением самки и первой садкой), количество ухаживаний (обнюхиваний, облизываний), общее количество садок, количество спариваний.

Установлено, что после 5 введений препарата у животных опытной группы достоверно снизился латентный период садки, число ухаживаний; в то же время наблюдалось увеличение общего количества садок (в 2 раза) и количества спариваний (в 3 раза) по сравнению с показателями,

полученными у этих же животных до введения препарата. Таким образом, введение препарата вызвало у крыс-самцов, находящихся в условиях сезонного угнетения репродуктивной функции, улучшение копулятивной активности, выражающейся в потребности у животных в повторных коитусах. Снижение количества ухаживаний при этом обусловлено более высокой копулятивной активностью.

Формула изобретения:

1. Лекарственное средство для лечения эректильных дисфункций, отличающееся тем, что содержит активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO-синтетазе), приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия преимущественно по гомеопатической технологии.

2. Лекарственное средство по п.1, отличающееся тем, что для получения антител используют цельную молекулу или полипептидные фрагменты фермента NO-синтетазы.

3. Способ лечения эректильных дисфункций и вегетативных расстройств климактерического периода путем регуляции содержания циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в кавернозном теле при сексуальной стимуляции, отличающийся тем, что используют активированные формы сверхмалых доз антител к цельной молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам, полученные путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия.

4. Способ лечения по п.3, отличающийся тем, что используют смеси различных преимущественно сотенных, гомеопатических разведений антител к цельной молекуле эндотелиальной NO-синтетазы или ее полипептидным фрагментам.